

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. März 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/018075 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61L 15/44 HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2 A, 56567 Neuwied (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07664 (74) Anwalt: SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Patentabteilung, Postfach 15 25, 56605 Andernach (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 10. Juli 2002 (10.07.2002) (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, US, ZA.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 41 650.4 24. August 2001 (24.08.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Walter [DE/DE]; Hindenburgwall 12, 56626 Andernach (DE).
- Veröffentlicht:**
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WITH FENTANYL OR RELATED SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT FENTANYL BZW. VERWANDTEN SUBSTANZEN

(57) Abstract: The invention relates to a transdermal therapeutic system (TTS), comprising a backing layer, which is permeable to the active ingredient, at least one matrix layer, comprising fentanyl or an active agent analogous to fentanyl, based on polyacrylate and a protective layer to be removed before usage, characterised in that the polyacrylate polymer is self-adhesive, free of carboxyl groups, has a saturation solubility for fentanyl of 3 to 20 wt. %, preferably of 4 to 12 and particularly of 5 to 10 wt. % and the layers contain at least 80 % of the included active ingredient in a molecularly-dispersed, dissolved form.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf ein transdermales therapeutisches System (TTS) bestehend aus einer wirkstoffdurchlässigen Rücksicht, zumindest einer Fentanyl oder einen fentanylanalogen Wirkstoff enthaltenden Matrixschicht auf Basis von Polyacrylat und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzschicht, das dadurch gekennzeichnet ist, dass das Polyacrylatpolymer selbstklebend und frei von Carboxylgruppen ist, für Fentanyl eine Sättigungslöslichkeit zwischen 3 und 20 Gewichtsprozenten, bevorzugt eine Sättigungslöslichkeit zwischen 4 und 12 und besonders bevorzugt eine Sättigungslöslichkeit zwischen 5 und 10 Gewichtsprozenten aufweist, und dass die wirkstoffhaltigen Schichten mindestens 80 Gewichtsprozent des eingearbeiteten Wirkstoffs in molekulardispers gelöster Form enthalten.

WO 03/018075 A2



Transdermales Therapeutisches System mit Fentanyl bzw. verwandten Substanzen

Beschreibung

5

Fentanyl und fentanylanaloge Substanzen wie Sulfentanyl, Carfentanyl, Lofentanyl und Alfentanyl sind außerordentlich wirksame Analgetika. Das Erfordernis der nur geringen Dosierung und ihre physiko-chemischen Eigenschaften wie der n-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient, Schmelzpunkt und das Molekulargewicht machen die transdermale Zufuhr dieser Substanzen in wirksamer Menge möglich und ihre pharmakokinetischen Eigenschaften wie die schnelle Metabolisierung und der relativ enge therapeutische Index die transdermale Zufuhr wünschenswert.

In der Tat ist seit einigen Jahren ein TTS mit Fentanyl als Wirkstoff auf dem Markt. Dieses System ist ein sogenanntes Reservoirsystem. Unter einem Reservoirsystem wird dabei ein System verstanden, das den Wirkstoff in einer flüssigen oder gelförmigen Zubereitung in einem aus einer undurchlässigen Folie, die als Rückschicht dient, und einer wirkstoffdurchlässigen Membran geformten Beutel enthält, wobei die Membran zusätzlich mit einer Kleberschicht zur Befestigung des Systems auf der Haut versehen ist. In diesem speziellen Fall ist Fentanyl in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser gelöst. Weitere Einzelheiten dieses Systems können der US-Patentschrift 4,588,580 bzw. der DE-PS 35 26 339 entnommen werden, die beide eine detaillierte Beschreibung enthalten.

Reservoirsysteme haben allerdings den Nachteil, daß im Falle einer Undichtigkeit des Reservoirbeutels die wirkstoffhaltige Reservoirfüllung großflächig mit der Haut in Kontakt kommt und der Wirkstoff in zu hohen Dosen resorbiert wird. Dies ist speziell bei Fentanyl und seinen Derivaten sehr gefährlich, da eine Überdosierung sehr schnell zu Atemdepression und damit tödlichen Zwischenfällen führt. Mehrere solcher tödlichen bzw. fast tödlichen Zwischenfälle sind beschrieben in *Clinical Pharmacokinet.* 2000, 38(1), 59-89.

Aufgabe dieser Erfindung war es nun ein transdermales therapeutisches System mit Fentanyl bzw. Fentanylanalogen bereitzustellen, das dem Benutzer eine erhöhte Sicherheit gegen eine versehentliche Aufnahme von Überdosen bietet.

- 5 Dies gelingt erfindungsgemäß dadurch, daß statt des Reservoirsystems ein Matrixsystem eingesetzt wird, bei dem der Wirkstoff direkt in ein selbstklebendes Polyacrylat eingearbeitet wird und damit selbst bei einer Beschädigung des Systems nicht in einer größeren als durch das TTS gegebenen Fläche mit der Haut in Kontakt kommen kann. Der Wirkstoff ist in einem solchen System im
- 10 allgemeinen ganz, jedoch zu mindestens 80 % in diesem Polymer molekulardispers gelöst, wobei die Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs im Polymer zwischen 3 und 20 Gewichtsprozenten liegt. Weiterhin hat es sich überraschenderweise gezeigt, daß bei der Verwendung von Polyacrylatklebern für die Herstellung von TTS mit Fentanyl und seinen Analogen nur Kleber ohne freie
- 15 Carboxylgruppen geeignet sind.

- Solche Matrixsysteme bestehen im einfachsten Fall aus einer Rückschicht, die für den Wirkstoff undurchlässig ist, einer selbstklebenden wirkstoffhaltigen Schicht und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzschicht. In komplizierteren
- 20 Ausführungen solcher Systeme schließt sich zusätzlich noch eine die Wirkstoffabgabe steuernde Membran an, die normalerweise noch mit einer Kleberschicht zur Befestigung des Systems auf der Haut versehen ist.

- Die wirkstoffhaltigen Schichten eines solchen Matrixsystems gemäß dieser
- 25 Erfindung bestehen aus Polyacrylaten. Da freie funktionelle Gruppen die Sättigungslöslichkeit von Fentanyl und seinen Derivaten in Polyacrylatklebern über den bevorzugten Bereich erhöhen, sind am besten solche Polyacrylatkleber geeignet, die über keine freien funktionellen Gruppen verfügen und lediglich aus Estern der Acryl- und/oder Methacrylsäure und gegebenenfalls sonstigen
- 30 Vinylverbindungen ohne freie funktionelle Gruppen wie Vinylacetat hergestellt werden. Allerdings können bei der Klebersynthese Monomere mit freien Hydroxylgruppen wie 2-Hydroxyethylacrylat oder 2-Hydroxyethylmethacrylat bis zu

- einem Anteil von 20 Gew.-% toleriert werden. Polyacrylate werden durch radikalische Polymerisation unter Verwendung von Acryl- und/oder Methacrylsäurederivaten hergestellt. Solche Derivate sind z.B. Ester. Beispielhaft für solche Derivate seien Acryl- und Methacrylsäurederivate genannt,
- 5 insbesondere Ester von Alkoholen mit 1 bis 8 C-Atomen, die gegebenenfalls eine Hydroxylgruppe enthalten, wie 2-Ethylhexylacrylat, n-Octylacrylat, Propylacrylat, n- oder iso-Butylacrylat, 2-Hydroxyethylacrylat und Dimethylaminoethylacrylat bzw. die entsprechenden Methacrylate. Zusätzlich können auch andere polymerisierbare Vinylverbindungen ohne freie funktionelle Gruppen wie z.B.
- 10 Vinylacetat mitverwendet werden, z. B. in Mengen von bis zu 50 Gew.-%. Die so hergestellten Polymere werden auch als statistische Copolymere bezeichnet, da allein die Mengenverteilung der eingesetzten Monomeren und der Zufall über die Zusammensetzung der Polymerketten entscheidet.
- 15 Enthalten die Polymere freie Hydroxylgruppen, besteht die Möglichkeit, die Polymerketten zusätzlich durch mehrwertige Kationen wie Al³⁺ oder Ti⁴⁺ oder reaktive Substanzen wie Melamin zu vernetzen. Man macht von dieser Möglichkeit Gebrauch um das Molekulargewicht zu erhöhen und damit die Kohäsion der Polymere zu verbessern. Die Möglichkeit der Quervernetzung von Polyacrylaten,
- 20 insbesondere von Polyacrylatklebern, ist besonders wertvoll, wenn die weichmachende Wirkung des in den Polymeren gelösten Wirkstoffs bzw. die weichmachende Wirkung von anderen Hilfsstoffen kompensiert werden muß. Der Kleber wird gewöhnlich in Form einer Lösung verwendet. Als Lösungsmittel dienen z. B. Ethylacetat, Hexan oder Heptan, Ethanol oder deren Mischungen. Diese
- 25 werden während der Herstellung des TTS entfernt.

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse von Permeationsstudien gezeigt, die mit einem Kleber mit und einem Kleber ohne freie Carboxylgruppen (jedoch ohne Hydroxylgruppen) erreicht worden sind. In beide Kleber wurde der Wirkstoff in

30 einer Konzentration von 5 Gewichtsprozenten eingearbeitet. Die Permeationsstudie wurde mittels dem Fachmann bekannter Franz-Diffusionszellen und Verwendung von menschlicher Haut durchgeführt.

Tabelle 1: Ergebnisse von Permeationsstudien mit Klebern mit und ohne freie Carboxylgruppen

Formulierung	Kumulierte Menge an permeiertem Wirkstoff [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] Mittelwert von n = 3 *				
	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
1	0,00	0,00	0,44	1,71	3,51
2	0,0	0,2	4,0	14,7	28,24

5 * verwendete Haut: weibl. Unterleibshaut

Formul. 1: Polyacrylatkleber mit 4,8 Gew.-% freien Carboxylgruppen

Formul. 2: neutraler Polyacrylatkleber ohne freie Carboxylgruppen aber mit 5,2 Gew.-% freien Hydroxylgruppen

10

Die Ergebnisse zeigen, daß ein neutraler Kleber ohne freie Carboxylgruppen einem carboxylgruppenhaltigen Kleber bezüglich der erreichbaren Permeationsraten deutlich überlegen ist.

15 Eine wichtige Eigenschaft jedes wirkstoffhaltigen Polymers in der TTS-Technologie ist die Sättigungslöslichkeit des gewählten Polymers für den jeweiligen Wirkstoff. Dieser Parameter ist deshalb wichtig, weil die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffs in der Matrix nicht von der absolut gelösten Menge des Wirkstoffs, sondern vielmehr vom Verhältnis der

20 tatsächlichen Konzentration zu der Sättigungskonzentration abhängt. Da sich der Wirkstoff bei der Applikation des TTS auf die Haut in die Haut verteilen muß und sich dabei nicht Konzentrationen, sondern Aktivitäten angleichen, ist es zum Erreichen einer möglichst hohen Permeationsrate wichtig, die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffs im TTS möglichst hoch zu wählen. Dies bedeutet, daß die

25 Löslichkeit des Wirkstoffs in den wirkstoffhaltigen Teilen des TTS nicht zu hoch sein darf, da ansonsten die Wirkstoffkonzentration im TTS recht hoch sein muß

um eine genügend hohe thermodynamische Aktivität zu erreichen. Dies ist unvorteilhaft, wenn der Wirkstoff in der hohen Konzentration die physikalischen Eigenschaften der wirkstoffhaltigen Teile des Systems nachteilig beeinflusst und/oder der Wirkstoff sehr teuer ist. Im Falle des Fentanyl treffen beide Gründe zu, wobei zusätzlich noch in Betracht zu ziehen ist, daß Fentanyl und seine Derivate zu den Betäubungsmitteln zählen und es allein schon deshalb wünschenswert ist, möglichst wenig Wirkstoff in das TTS einzuarbeiten bzw. die Wirkstoffausnutzung, d.h. das Verhältnis von während der Tragezeit des TTS abgegebenem Wirkstoff zum Gehalt des ungetragenen TTS möglichst groß zu gestalten.

Unter dem Gesichtspunkt sollte die Sättigungslöslichkeit der wirkstoffhaltigen Schichten für ein Dreitage-TTS nicht unter 3 Gewichtsprozenten und nicht über 20 Gewichtsprozenten liegen. Bei höheren Sättigungslöslichkeiten wird selbst bei einer hohen spezifischen Permeationsrate die Wirkstoffausnutzung zu schlecht, und das TTS ist aus kommerziellen Gründen wegen des teuren Wirkstoffs nicht gut verkäuflich. Bevorzugt liegt aus diesen Gründen die Sättigungslöslichkeit zwischen 4 und 12 und besonders bevorzugt zwischen 5 und 10 Gewichtsprozenten.

Die Sättigungslöslichkeit von Fentanyl und seinen Analogen kann zusätzlich reduziert werden durch den Zusatz von Substanzen, die keine guten Löseeigenschaften für den Wirkstoff haben. Solche Substanzen sind z.B. flüssige Kohlenwasserstoffe wie Dioctylcyclohexan, flüssiges Paraffin, Kohlenwasserstoffharze wie Polyterpene, insbesondere Polypinen oder polare Substanzen wie Glycerin, Di- und Triglycerin oder Polyethylenglykole, z. B. mit einem Molgewicht von 200 bis 1000. Diese Substanzen können mit dem Polyacrylatkleber eine homogene Mischung bilden oder aber als eine gesonderte Phase darin enthalten sein. Speziell Glycerin und seine Derivate liegen schon bei geringen Konzentrationen in der Matrix als gesonderte Phase, z. B. in Form von Tröpfchen vor. Durch die Zugabe solcher Substanzen kann insbesondere auch die höhere Sättigungslöslichkeit in Klebern mit freien Hydroxylgruppen kompensiert

werden.

Tabelle 2 enthält einige Angaben zu den Sättigungslöslichkeiten von Fentanyl in einigen dieser Substanzen.

5

Tabelle 2: Sättigungslöslichkeiten von Fentanyl in Löslichkeitsvermindernden Zusätzen

Substanz	Sättigungslöslichkeit [Gew.-%]
Polyethylenglykol 400	7,5
Glycerin	< 1,5
Diglycerin	< 1,5
Diocylcyclohexan	< 1,9
Paraffin, flüssig	< 1,5

10

Der Einfluß von solchen Zusätzen läßt sich anhand von vergleichenden Permeationsstudien erkennen.

15 In Tabelle 3 sind die Ergebnisse von Permeationsstudien mit Matrices auf Basis eines neutralen Polyacrylatklebers mit freien Hydroxylgruppen mit und ohne solche Zusätze sowie eines Polyacrylatklebers ohne andere freie funktionelle Gruppen gegenübergestellt. Alle Formulierungen enthalten Fentanyl in einer Konzentration von 5 Gew. %.

Tabelle 3. Vergleichende Permeationsstudien mit Formulierungen mit und ohne Löslichkeitsvermindernde Zusätze

Formulierung	Kumulierte Menge an permeiertem Wirkstoff [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] Mittelwert von n = 3 *				
	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
2	0,00	0,23	7,89	32,82	64,17
3	0,798	4,46	29,6	68,9	103,1
4	0,805	4,87	32,6	74,7	113,2

- 5 • Haut: menschliche Epidermis, weibliche Brusthaut

Formul. 2: 5 Gew. % Fentanyl in einem neutralen Polyacrylatkleber mit freien 5,2 % Hydroxylgruppen

- 10 Formul. 3: Fentanyl 5,0 %
Polyacrylatkleber,
neutral mit freien 5,2 % 55,0 %
Hydroxylgruppen
Polypinen 15,0 %
15 Glycerin 10,0 %
Diocylcyclohexan 15,0 %

Formul. 4: 5 Gew. % Fentanyl in einem Polyacrylatkleber ohne freie funktionelle Gruppen

20

Die Ergebnisse der Permeationsstudie zeigen, daß die Permeationsrate durch den Zusatz von die Löslichkeit des Wirkstoffs in der Matrix reduzierenden Substanzen signifikant verbessert werden kann. In etwa die gleichen Ergebnisse erreicht man durch die Verwendung eines Klebers ohne freie funktionelle Gruppen, der auch
25 ohne Zusätze über eine geringe Lösekapazität für den Wirkstoff verfügt.

Aus den Permeationsdaten lassen sich für verschiedene TTS-Stärken die jeweiligen TTS-Größen berechnen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 gelistet.

Tabelle 4: Aus Permeationsdaten errechnete TTS-Größen

5

Abgaberate	berechnete Flächengrößen [cm ²]				
	Form. 1	Form. 2 *	Form. 2 **	Form. 3	Form. 4
25 µm/ h	513	63,7	28,1	17,45	15,9
50 µm/ h	1026	127,4	56,2	34,9	31,8
75 µm/ h	1539	191,1	84,3	52,35	47,7
100 µm/ h	2052	254,8	112,4	69,8	63,6

* berechnet auf Basis der Permeationsdaten aus Tabelle 1

** berechnet auf Basis der Permeationsdaten aus Tabelle 2

- 10 Das Ergebnis der Berechnung zeigt, daß carboxylgruppenhaltige Kleber bei einer Fentanylkonzentration von 5 % auch bei der niedrigsten Dosierung zu für den praktischen Gebrauch zu großen TTS führen. Bei den hydroxylgruppenhaltigen Klebern berechnen sich zwar auch recht große TTS, allerdings besteht hier durch die Erhöhung der Fentanylkonzentration die Möglichkeit, bei nicht zu hohen
- 15 Konzentrationen, d.h. höchstens 20 %, zu TTS mit einer für den praktischen Gebrauch geeigneten Größe zu kommen. Vereinfacht kann dabei angenommen werden, daß die thermodynamische Aktivität und damit auch die Permeationsraten linear von der Konzentration abhängen, solange der Wirkstoff vollständig gelöst vorliegt.

20

- Durch Verwendung von die Löslichkeit senkenden Hilfsstoffen in Formulierungen mit hydroxylgruppenhaltigen Polyacrylatklebern bzw. durch die Verwendung von Polyacrylatklebern ohne freie funktionelle Gruppen erhält man schon bei einer Fentanylkonzentration von 5,0 % TTS, die selbst in der höchsten Dosierung von
- 25 100 µg/ h eine akzeptable Größe aufweisen. Natürlich bietet sich auch hier die Möglichkeit, durch eine Erhöhung der Fentanylkonzentration die Systemfläche weiter zu verkleinern.

Fentanyl und seine Derivate haben, wie schon eingangs erwähnt, einen engen therapeutischen Index. Dies bedeutet, daß zur Wirkung einerseits ein gewisser Schwellenwert, der bezüglich der Plasmakonzentration überschritten sein muß, andererseits bei höheren Konzentrationen schnell unakzeptable Nebenwirkungen auftreten. Es ist deshalb vorteilhaft, wenn das System zusätzlich eine 5 Steuermembran enthält und damit den Wirkstofffluß durch die Haut unabhängig von der individuellen Hautbeschaffenheit auf einen Maximalwert begrenzt. Solche Membranen bestehen bevorzugt aus einem Copolymer aus Ethylen und Vinylacetat (EVA-Polymer) oder sind mikroporöse Folien auf der Basis von 10 Polyethylen oder Polypropylen. Derartige Membranen gehören zum Stand der Technik. Im Falle der EVA-Polymere hängt die Wirkstoffdurchlässigkeit von dem Anteil des Vinylacetats und der Dicke der Membran ab. Gebräuchlich sind Membranen mit einem VA-Gehalt zwischen 2 und 25 Gewichtsprozenten und einer Dicke zwischen 25 und 100 µm, vorzugsweise zwischen 40 und 100µm, 15 wobei es bezüglich des Vinylacetat-Gehalts und der Dicke praktisch kaum Begrenzungen gibt. Für die jeweilige Formulierung müssen beide Parameter entsprechend gewählt werden, um die Begrenzung auf den gewünschten Maximalfluß aus dem TTS zu gewährleisten. Bei den mikroporösen Membranen erfolgt der Stofftransport nicht durch das Polymer, sondern lediglich durch die sich 20 in diesen Membranen befindlichen Poren. Die Anzahl und Größe der Poren bestimmt dabei die maximale Abgaberate des TTS.

Üblicherweise sind solche Membranen mit einem Kleberfilm zur Befestigung des TTS auf der Haut versehen. Besonders geeignet für Fentanyl und seine Derivate 25 sind Kleberfilme auf Basis von selbstklebenden Polyacrylaten oder selbstklebenden Polysiloxanen. Der Vorteil von Polysiloxanen ist dabei, daß der Wirkstoff in diesen Polymerem sehr schlecht löslich ist und deshalb die Wirkstoffbeladung des TTS durch die Verwendung eines zusätzlichen Kleberfilms nicht unnötig gesteigert werden muß. Derartige Kleberfilme können jedoch auch 30 bei Systemen angewendet werden, die keine Membranen, aber Matrixschichten mit geringerer Klebkraft enthalten.

Wie bei jedem TTS gibt es natürlich auch hier die Möglichkeit, die Barriereigenschaften des menschlichen Stratum Corneum durch den Einsatz von permeationsfördernden Stoffen zu reduzieren. Solche Substanzen sind z.B. Fettsäuren, Fettalkohole, Fettsäureester, Ester des Glycerins mit mittel- bzw. langkettigen Fettsäuren und Glycole wie 1,2-Propandiol. Es können dabei alle Substanzen eingesetzt werden, die physiologisch unbedenklich und mit dem Wirkstoff und den anderen Hilfsstoffen verträglich sind.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Matrixsysteme im Sinne dieser Erfindung befriedigende bis gute Permeationsraten zeigen und auch die Herstellung von TTS mit einer akzeptablen Größe ermöglichen. Gleichzeitig ist eine Gefährdung des Patienten durch eine zu hohe Wirkstoffaufnahme infolge einer Undichtigkeit unmöglich. Insgesamt stellen damit Matrixsysteme auf Basis von Polyacrylatklebern im Sinne dieser Erfindung für Fentanyl und seine Analogen bezüglich der Patientensicherheit einen bedeutenden Fortschritt gegenüber dem bekannten Stand der Technik dar.

Beispiele:

Beispiel 1 (Formulierung 1, 2 , 4)

- 5 Fentanyl (freie Base) wird in der Lösung des Klebers im Heptan/Ethylacetat gelöst. Die Menge an Fentanyl wird dabei so berechnet, daß sich, bezogen auf den Feststoffgehalt der Kleberlösung, eine Konzentration von 5,0 % ergibt. Die resultierende Masse wird mit einem Rakel auf eine silikonisierte Polyesterfolie vor Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, in einer Dicke beschichtet, daß sich
- 10 nach dem Entfernen der Lösemittel ein Gewicht der Beschichtung von ca. 80 g/ m² ergibt. Nach dem Entfernen der Lösemittel wird der getrocknete Film mit einer dünnen Polyesterfolie (Rückschicht des TTS) kaschiert, und aus dem Gesamtlaminat werden die fertigen TTS ausgestanzt.

15

Beispiel 2 (Formulierung 3):

- 5,0 g Fentanyl, 15,0 g Polypinen, 10,0 g Glycerin, 15,0 g Dioctylcyclohexan und 110 g der Kleberlösung mit einem Feststoffgehalt von 50,0 % werden
- 20 zusammengegeben und bis zum Auflösen des Fentanyls gerührt. Die resultierende Masse wird mit einem Rakel auf eine silikonisierte Polyesterfolie (vor Gebrauch zu entfernende Schutzschicht) in einer Dicke beschichtet, daß sich nach dem Entfernen der Lösemittel ein Gewicht der Beschichtung von ca. 80 g/ m² ergibt. Nach dem Entfernen der Lösemittel wird der getrocknete Film mit
- 25 einer dünnen Polyesterfolie (Rückschicht des TTS) kaschiert und aus dem Gesamtlaminat werden die fertigen TTS ausgestanzt.

Patentansprüche

1. Transdermales Therapeutisches System (TTS) bestehend aus einer
wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, zumindest einer Fentanyl oder einen
5 fentanylanalogen Wirkstoff enthaltenden Matrixschicht auf Basis von Polyacrylat
und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzschicht, dadurch
gekennzeichnet, daß das Polyacrylat selbstklebend und frei von
Carboxylgruppen ist, für Fentanyl eine Sättigungslöslichkeit zwischen 3 und 20
Gewichtsprozenten, bevorzugt eine Sättigungslöslichkeit zwischen 4 und 12
10 und besonders bevorzugt eine Sättigungslöslichkeit zwischen 5 und 10
Gewichtsprozenten aufweist, und daß die wirkstoffhaltigen Schichten
mindestens 80 Gewichtsprozent des eingearbeiteten Wirkstoffs in
molekulardispers gelöster Form enthalten.
- 15 2. TTS gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyacrylatpolymer
über keine freien funktionellen Gruppen verfügt und lediglich aus Monomeren
der Acryl- bzw. Methacrylsäureester und gegebenenfalls zusätzlich aus anderen
polymerisierbaren Vinylverbindungen ohne freie funktionelle Gruppen in Mengen
von bis zu 50 Gew.-%, insbesondere Vinylacetat aufgebaut ist.
20
3. TTS gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das dem Polyacrylat
zugrunde liegende Monomeregemisch bis zu 20 Gew.-% Monomere mit freien
funktionellen Gruppen in Form von 2-Hydroxyethylacrylat und/oder -methacrylat
enthält.
25
4. TTS gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet,
daß es als weitere Schicht zusätzlich eine Steuermembran enthält.
5. TTS gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich eine sich
30 hautwärts auf der Membran befindende selbstklebende Schicht zur Befestigung
auf der Haut enthält.

6. TTS gemäß Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuermembran aus einem Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, zweckmäßig mit einem Vinylacetatanteil von bis zu 25 Gew.-%, oder einer mikroporösen Folie auf Basis von Polyethylen oder Polypropylen besteht und zweckmäßig eine
5 Dicke zwischen 25 und 100, vorzugsweise zwischen 40 und 100 µm aufweist.

7. TTS gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltigen Schichten zusätzlich die Permeationsrate durch menschliche Haut verbessernde Substanzen enthalten, insbesondere Glykole
10 und/oder solche, die zur Gruppe der Fettsäuren, Fettsäureester, Fettalkohole oder Glycerinester gehören.

8. TTS gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltigen Schichten Substanzen enthalten, die die Löslichkeit
15 des Wirkstoffs in diesen Schichten erniedrigen.

9. TTS gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die die Löslichkeit erniedrigenden Substanzen bei Raumtemperatur flüssige Kohlenwasserstoffe wie Dioctylcyclohexan oder flüssiges Paraffin, Kohlenwasserstoffharze wie
20 Polypinenharze oder Polyethylenglykol oder Glycerin sind.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. März 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/018075 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/70, HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2 A, 56567
31/4468 Neuwied (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07664 (74) Anwalt: SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie-
Systeme AG, Patentabteilung, Postfach 15 25, 56605 An-
dernach (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 10. Juli 2002 (10.07.2002) (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, JP,
KR, MX, US, ZA.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 41 650.4 24. August 2001 (24.08.2001) DE Veröffentlichung:
— mit internationalem Recherchenbericht
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG Recherchenberichts: 20. November 2003
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
- (72) Erfinder; und
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Walter
[DE/DE]; Hindenburgwall 12, 56626 Andernach (DE).

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WITH FENTANYL OR RELATED SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT FENTANYL BZW. VERWANDTEN SUBSTAN-
ZEN

(57) Abstract: The invention relates to a transdermal therapeutic system (TTS), comprising a backing layer, which is permeable to the active ingredient, at least one matrix layer, comprising fentanyl or an active agent analogous to fentanyl, based on polyacrylate and a protective layer to be removed before usage, characterised in that the polyacrylate polymer is self-adhesive, free of carboxyl groups, has a saturation solubility for fentanyl of 3 to 20 wt. %, preferably of 4 to 12 and particularly of 5 to 10 wt. % and the layers contain at least 80 % of the included active ingredient in a molecularly-dispersed, dissolved form.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf ein transdermales therapeutisches System (TTS) bestehend aus einer wirkstoffundurchlässigen Rücksicht, zumindest einer Fentanyl oder einen fentanylanalogen Wirkstoff enthaltenden Matrixschicht auf Basis von Polyacrylat und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzschicht, das dadurch gekennzeichnet ist, dass das Polyacrylatpolymer selbstklebend und frei von Carboxylgruppen ist, für Fentanyl eine Sättigungslöslichkeit zwischen 3 und 20 Gewichtsprozenten, bevorzugt eine Sättigungslöslichkeit zwischen 4 und 12 und besonders bevorzugt eine Sättigungslöslichkeit zwischen 5 und 10 Gewichtsprozenten aufweist, und dass die wirkstoffhaltigen Schichten mindestens 80 Gewichtsprozent des eingearbeiteten Wirkstoffs in molekulardispers gelöster Form enthalten.

WO 03/018075 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/07664

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/70 A61K31/4468

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 02 24157 A (NAT STARCH CHEM INVEST) 28 March 2002 (2002-03-28)	1, 2, 7
Y	claims 1,12,13 page 4, line 19 -page 5, line 3 page 5, line 17 - line 24 page 6, line 3 - line 6 page 7, line 8 - line 11 page 14, line 13 - line 19 page 16, line 18 - line 26 --- -/--	1-9

Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 29 January 2003	Date of mailing of the international search report 20/02/2003
--	--

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Sindel, U
--	-------------------------------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07664

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>ROY S D ET AL: "CONTROLLED TRANSDERMAL DELIVERY OF FENTANYL: CHARACTERIZATIONS OF PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVES FOR MATRIX PATCH DESIGN" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 85, no. 5, 1 May 1996 (1996-05-01), pages 491-495, XP000583527 ISSN: 0022-3549 abstract page 493, column 1, line 4 - line 5 ----</p>	1-9
Y	<p>US 6 210 705 B1 (MANTELLE JUAN ET AL) 3 April 2001 (2001-04-03) claim 11 ----</p>	1-9
Y	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 001 (C-0793), 7 January 1991 (1991-01-07) & JP 02 255611 A (NITTO DENKO CORP), 16 October 1990 (1990-10-16) abstract -----</p>	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07664

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0224157 A	28-03-2002	AU 9278101 A	02-04-2002
		WO 0224157 A2	28-03-2002
		US 2002077437 A1	20-06-2002
US 6210705 B1	03-04-2001	AU 752027 B2	05-09-2002
		AU 1824999 A	05-07-1999
		BR 9814282 A	03-10-2000
		CA 2315237 A1	24-06-1999
		CN 1368876 T	11-09-2002
		EP 1037615 A2	27-09-2000
		HU 0004539 A2	28-06-2001
		JP 2002510600 T	09-04-2002
		LV 12558 A	20-11-2000
		LV 12558 B	20-03-2001
		NO 20003096 A	15-08-2000
		PL 341596 A1	23-04-2001
		SI 20360 A	30-04-2001
		TR 200001736 T2	22-01-2001
		US 2002102291 A1	01-08-2002
		WO 9930694 A2	24-06-1999
		US 6348211 B1	19-02-2002
		ZA 9811429 A	22-07-1999
JP 02255611 A	16-10-1990	JP 2693212 B2	24-12-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07664

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K9/70 A61K31/4468				
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK				
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K				
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen				
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS				
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN				
Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.		
X,P	WO 02 24157 A (NAT STARCH CHEM INVEST) 28. März 2002 (2002-03-28)	1,2,7		
Y	Ansprüche 1,12,13 Seite 4, Zeile 19 - Seite 5, Zeile 3 Seite 5, Zeile 17 - Zeile 24 Seite 6, Zeile 3 - Zeile 6 Seite 7, Zeile 8 - Zeile 11 Seite 14, Zeile 13 - Zeile 19 Seite 16, Zeile 18 - Zeile 26 --- -/--	1-9		
<table border="0" style="width:100%"> <tr> <td style="width:50%"><input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen</td> <td style="width:50%"><input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie</td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie			
<table border="0" style="width:100%"> <tr> <td style="width:50%"> ^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : ^{A*} Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist ^{E*} älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist ^{L*} Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) ^{O*} Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht ^{P*} Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist </td> <td style="width:50%"> ^{T*} Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist ^{X*} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden ^{Y*} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist ^{&*} Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist </td> </tr> </table>			^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : ^{A*} Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist ^{E*} älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist ^{L*} Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) ^{O*} Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht ^{P*} Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	^{T*} Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist ^{X*} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden ^{Y*} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist ^{&*} Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : ^{A*} Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist ^{E*} älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist ^{L*} Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) ^{O*} Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht ^{P*} Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	^{T*} Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist ^{X*} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden ^{Y*} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist ^{&*} Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist			
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts		
29. Januar 2003		20/02/2003		
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Sindel, U		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07664

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>ROY S D ET AL: "CONTROLLED TRANSDERMAL DELIVERY OF FENTANYL: CHARACTERIZATIONS OF PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVES FOR MATRIX PATCH DESIGN"</p> <p>JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, Bd. 85, Nr. 5, 1. Mai 1996 (1996-05-01), Seiten 491-495, XP000583527 ISSN: 0022-3549 Zusammenfassung Seite 493, Spalte 1, Zeile 4 - Zeile 5</p>	1-9
Y	<p>US 6 210 705 B1 (MANTELLE JUAN ET AL) 3. April 2001 (2001-04-03) Anspruch 11</p>	1-9
Y	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 001 (C-0793), 7. Januar 1991 (1991-01-07) & JP 02 255611 A (NITTO DENKO CORP), 16. Oktober 1990 (1990-10-16) Zusammenfassung</p>	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07664

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0224157 A	28-03-2002	AU 9278101 A	02-04-2002
		WO 0224157 A2	28-03-2002
		US 2002077437 A1	20-06-2002
US 6210705 B1	03-04-2001	AU 752027 B2	05-09-2002
		AU 1824999 A	05-07-1999
		BR 9814282 A	03-10-2000
		CA 2315237 A1	24-06-1999
		CN 1368876 T	11-09-2002
		EP 1037615 A2	27-09-2000
		HU 0004539 A2	28-06-2001
		JP 2002510600 T	09-04-2002
		LV 12558 A	20-11-2000
		LV 12558 B	20-03-2001
		NO 20003096 A	15-08-2000
		PL 341596 A1	23-04-2001
		SI 20360 A	30-04-2001
		TR 200001736 T2	22-01-2001
		US 2002102291 A1	01-08-2002
		WO 9930694 A2	24-06-1999
		US 6348211 B1	19-02-2002
ZA 9811429 A	22-07-1999		
JP 02255611 A	16-10-1990	JP 2693212 B2	24-12-1997